

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 19 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

101 00001

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 100600

REMISE DES PIÈCES DATE 18 JUIL 2003		Réservé à l'INPI	
LIEU 75 INPI PARIS			
N° D'ENREGISTREMENT 0308800			
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 18 JUIL. 2003			
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif) RS 339 - ER/MM</i>			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		<i>Cochez l'une des 4 cases suivantes</i>	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text" value=" / / "/>
		N°	Date <input type="text" value=" / / "/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N°		Date <input type="text" value=" / / "/>	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter les troubles sonores liés à l'agonie			
4 DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text" value=" / / "/> N° Pays ou organisation Date <input type="text" value=" / / "/> N° Pays ou organisation Date <input type="text" value=" / / "/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Société par Actions Simplifiée	
N° SIREN		3 . 0 . 8 . 1 . 9 . 7 . 1 . 8 . 5	
Code APE-NAF		7 . 4 . 1 . J	
Adresse	Rue	42 rue du Docteur Blanche	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 30 43 43	
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 30 43 21	
Adresse électronique (facultatif)			

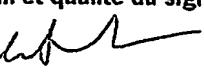
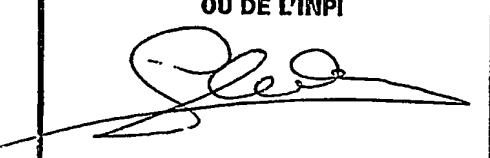


BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE 18 JUIL 2003		
LIEU 75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		0308800

DB 540 W /190600

5 Vos références pour ce dossier : (facultatif)		RS 339 - ER/MM
6 MANDATAIRE		
Nom		BOURGOUIN
Prénom		André
Cabinet ou Société		BEAUFOUR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 11878
Adresse	Rue	24 rue Erlanger
	Code postal et ville	75781 PARIS CEDEX 16
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 96 10 10
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 96 13 42
Adresse électronique (facultatif)		andre.bourgouin@beaufour-ipsen.com
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
 André BOURGOUIN, Mandataire		

Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter les troubles sonores liés à l'agonie

La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les troubles sonores liés à l'agonie.

Un certain nombre de patients agonisants est affecté, pendant les quelques jours qui précèdent la mort, par des troubles sonores extrêmement désagréables durant les
5 quelques heures ou quelques jours qui précèdent leur décès. Ces troubles, qui consistent généralement en des bruits gênants persistants, sont désignés en anglais par « *death rattle* » ; ils produisent une grande souffrance chez le patient et la détresse chez les proches qui l'entendent aussi. Cette pathologie survient souvent chez des patients au dernier stade d'un cancer, en particulier les patients agonisants ayant une tumeur au
10 cerveau ou un cancer du poumon, ou encore chez des patients atteints de maladies neurodégénératives au stade terminal.

Le traitement actuellement préconisé pour ces patients est l'administration de scopolamine, un composé connu pour ses effets secondaires désagréables.

L'objet de la présente invention est d'offrir une solution alternative beaucoup plus simple et en outre dénuée d'effets secondaires. Par ailleurs, compte tenu du moment où le traitement selon l'invention est administré, une administration isolée sera suffisante pour assurer le traitement.
15

La toxine botulique, en particulier la toxine botulique de type A (Dysport® commercialisé par Ipsen ou Botox® commercialisé par Allergan), est utilisée depuis les
20 années 80 chez l'homme pour le traitement de maladies / désordres divers et variés. Parmi les maladies / désordres pouvant être traités par la toxine botulique, on peut citer entre autres des désordres musculaires (par exemple le blépharospasme, la spasticité de l'adulte ou de l'enfant ou encore le torticolis), la migraine, la douleur en général, le diabète, l'hyperhidrose (ou transpiration excessive), l'hypersalivation ou même les
25 rides.

Selon l'invention, de la toxine botulique est utilisée pour éliminer les troubles sonores susmentionnés. De préférence, compte tenu de la latence entre l'administration de la toxine botulique et le début de ses effets, on administrera la toxine de façon préventive à des patients que l'on sait en phase de vie terminale.

Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter les troubles sonores liés à l'agonie

La présente invention a pour objet l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les troubles sonores liés à l'agonie.

Un certain nombre de patients agonisants est affecté, pendant les quelques jours qui précèdent la mort, par des troubles sonores extrêmement désagréables durant les
5 quelques heures ou quelques jours qui précèdent leur décès. Ces troubles, qui consistent généralement en des bruits gênants persistants, sont désignés en anglais par «*death rattle*» ; ils produisent une grande souffrance chez le patient et la détresse chez les proches qui l'entendent aussi. Cette pathologie survient souvent chez des patients au dernier stade d'un cancer, en particulier les patients agonisants ayant une tumeur au
10 cerveau ou un cancer du poumon, ou encore chez des patients atteints de maladies neurodégénératives au stade terminal.

Le traitement actuellement préconisé pour ces patients est l'administration de scopolamine, un composé connu pour ses effets secondaires désagréables.

L'objet de la présente invention est d'offrir une solution alternative beaucoup plus simple et en outre dénuée d'effets secondaires. Par ailleurs, compte tenu du moment où le traitement selon l'invention est administré, une administration isolée sera suffisante pour assurer le traitement.
15

La toxine botulique, en particulier la toxine botulique de type A (*Dysport®* commercialisé par Ipsen ou *Botox®* commercialisé par Allergan), est utilisée depuis les
20 années 80 chez l'homme pour le traitement de maladies / désordres divers et variés. Parmi les maladies / désordres pouvant être traités par la toxine botulique, on peut citer entre autres des désordres musculaires (par exemple le blépharospasme, la spasticité de l'adulte ou de l'enfant ou encore le torticolis), la migraine, la douleur en général, le diabète, l'hyperhidrose (ou transpiration excessive), l'hypersalivation ou même les
25 rides.

Selon l'invention, de la toxine botulique est utilisée pour éliminer les troubles sonores susmentionnés. De préférence, compte tenu de la latence entre l'administration de la toxine botulique et le début de ses effets, on administrera la toxine de façon préventive à des patients que l'on suit en phase de vie terminale.

L'invention concerne donc l'utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).

De préférence, le médicament préparé sera destiné à être administré de façon préventive
5 au patient susceptible d'être atteint de troubles sonores liés à l'agonie. Ce patient sera en particulier un patient en phase terminale d'un cancer, et notamment un patient atteint d'une tumeur au cerveau ou d'un cancer du poumon ; ce patient pourra également être un patient atteint d'une maladie neurodégénérative au stade terminal.

10 Alternativement, le médicament préparé sera destiné à être administré pour traiter des troubles sonores déjà déclarés chez le patient agonisant.

La toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention sera choisie parmi les toxines botuliques de type A, B, C (incluant C1 et C2), D, E, F et G. De préférence, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F. Encore plus préférentiellement, elle sera choisie parmi les toxines botuliques de type A et B ; en 15 particulier, il s'agira de la toxine botulique de type A.

Par ailleurs, la toxine botulique utilisée pour la préparation d'un médicament selon l'invention pourra se présenter sous forme d'un complexe comprenant la toxine botulique ou alors sous forme libre (i.e. libre de toute protéine la complexant).

Selon l'invention, le médicament préparé pourra être une poudre lyophilisée 20 comprenant la toxine botulique (auquel cas le médecin reconstituera la solution avec de l'eau ou une solution aqueuse saline avant de l'injecter au patient) ou encore une solution injectable comprenant ladite toxine.

Le médicament préparé selon l'invention est destiné à être injecté soit au niveau de la glande parotide, soit au niveau du muscle *M. veli tensor palatini* du patient subissant les 25 troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).

La dose de toxine botulique à prévoir selon la présente invention pour le traitement des troubles sonores mentionnés ci-dessus, varie suivant l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".
30

A titre indicatif, pour la toxine botulique de type A, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est de 20 à 2 000 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A par patient, de préférence de 50 à 1 000 unités DL₅₀ de toxine botulique de

- type A par patient et plus préférentiellement de 100 à 500 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A par patient (par exemple environ 200 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A par patient). Pour les toxines botuliques d'autres types, l'homme du métier adaptera la dose nécessaire dans la mesure où il connaît l'activité thérapeutique relative de chacune de ces toxines botuliques par rapport à la toxine botulique de type A. Les unités DL₅₀ sont couramment utilisées par le praticien utilisant la toxine botulique ; une unité DL₅₀ de toxine botulique correspondant à la dose de toxine équivalente tuant 50% d'un groupe de 18 à 20 souris femelles Swiss-Webster pesant environ 20 grammes chacune.
- 10 Le terme "environ" fait référence à un intervalle autour de la valeur considérée. Tel qu'utilisé dans la présente demande, "environ X" signifie un intervalle de X moins 10% de X à X plus 10% de X, et de préférence un intervalle de X moins 5% de X à X plus 5% de X.
- 15 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.
- 20 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

EXAMPLE 1

Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau ayant une espérance de vie de un mois au plus mais non agonisant est soumis à une injection préventive de 150 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A (Dysport®; fournisseur : Ipsen) dans la glande parotide afin de prévenir l'apparition de troubles sonores liés à l'agonie (« *death rattle* » en anglais).

EXAMPLE 2

Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau et agonisant souffre de troubles sonores liés à son état (« *death rattle* » en anglais). Il est 5 soumis à une injection de 250 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A (Dysport®; fournisseur : Ipsen) dans la glande parotide afin de faire disparaître lesdits troubles sonores.

EXAMPLE 3

Un patient d'une soixantaine d'années atteint d'une tumeur incurable au cerveau et 10 agonisant souffre de troubles sonores liés à son état. Après une anesthésie locale (chlorhydrate de tétracaïne), il est soumis à une injection de 250 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A (Dysport®; fournisseur : Ipsen) au niveau du muscle *M. veli tensor palatini* afin de faire disparaître lesdits troubles sonores.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir la survenue de troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
- 5 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à traiter la les troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B, C (incluant C1 et C2), D, E, F et G.
- 10 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A et B.
- 15 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est la toxine botulique de type A.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le médicament préparé comprend une dose de 20 à 2000 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A toxine botulique de type A.
- 20 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une poudre lyophilisée.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une solution liquide prête à être injectée au patient.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou à traiter les troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir la survenue de troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
- 5 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à traiter la les troubles sonores liés à l'agonie (ou « *death rattle* » en anglais).
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B, C (incluant C1 et C2), D, E, F et G.
- 10 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A, B et F.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est choisie parmi les toxines botuliques de type A et B.
- 15 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la toxine botulique utilisée est la toxine botulique de type A.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le médicament préparé comprend une dose de 20 à 2000 unités DL₅₀ de toxine botulique de type A toxine botulique de type A.
- 20 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une poudre lyophilisée.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est sous forme d'une solution liquide prête à être injectée au patient.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° J... / J...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	RS 339 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	630880	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Utilisation de toxine botulique pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter les troubles sonores liés à l'agonie		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE		
DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		CHABRIER de LASSAUNIERE
Prénoms		Pierre-Etienne
Adresse	Rue	134 quai Louis Blériot
	Code postal et ville	75016 PARIS
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 16 Juin 2003		
 André POURQUOI, Plastologue		